第29章 Antipsychotic agents and Lithium

I. Antipsychotic Agents

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

II. Lithium and other mood-stabilizing drugs

* 係antimanic drugs，當作mood-stabillizing agent，即防治mood不穩定病人之情緒。

※ **HISTORY**

[redacted]於1949年報告，對於不正常mood有效，使用於mania，並伴隨有mania-depressive disorders。

- Bipolar affective (manic-depressive)disorder

  * Mania→有elation(得意揚揚)，但有意味著不安(dysphoria)及hyperactivity。

  * Depression →悲哀的感覺，悲觀的煩腦，但有agitation(激動)，不眠及anorexia(厭食)。

※ BASIC PHARMACOLOGY OF LITHIUM

* Pharmacokinetics

A. Absorption

→ peak plasma levels in 30minutes to 2 hours.

B. Excretion

→ Virtually entirely in urine (從尿排泄).

Plasma half-life about 20 hours.

※ Pharmacodynamics

A. Effects on Electrolytes and Ion Transport:

Li與Na 均屬於IA族一價陽離子

Li會在細胞膜Na^+/k^+exchange pump上取代Na^+.

B. Effects on Neurotransmitters:

1.減低NE、DA、之活性→解除mania

(1) 增加NE之reuptake.

(2) 防止NE之release.

(3) ↑Acetylcholine synthesis. (↑Acetylcholinergic activity)

↑cholin uptake into nerve terminals. (與減輕mania有關)

2. 為何對depression有效?

以前認為是DA、NE之turnover↓

目前是使5-HT利用↑。(增加5-HT合成)

C. Effects on Second messengers:

→Lithium action on inositol phosphates.

→IP_3 (inositol-1,4,5-trisphosphate)

及DAG(diacylglycerol)

⇒為α-adrenergic與muscarinic transmission中重要之second messengers.

→Lithium可仰制normal recycling of membrane

phosphoinositides上之enzymes.

C. Effects on Second messengers:

* including:

(1) conversion of IP_2 to IP_1.

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* 而使 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) depletion.

·PIP_2: membrane precursor of IP_3 and DAG.

*$\downarrow PIP_2 \Rightarrow \downarrow IP_3$ 、$\downarrow$DAG $\Rightarrow$ effect of transmitters$\downarrow$

(PIP_2- dependent pathway)

→Lithium can inhibit norepinephrine-sensitive adenylyl cyclase.

C. Effects on Second messengers:

* including:

(2) conversion of IP to inositol.

(IP: inositol monophosphate)

* Lithium可降低PI system (Phosphatidylinositol)-based signal transduction system

* PI system的啟動牽涉到Phospholipase C的活化

* PI system啟動後細胞質內鈣離子濃度上升

* PI system啟動後造成diacylglycerol (DAG)的釋出

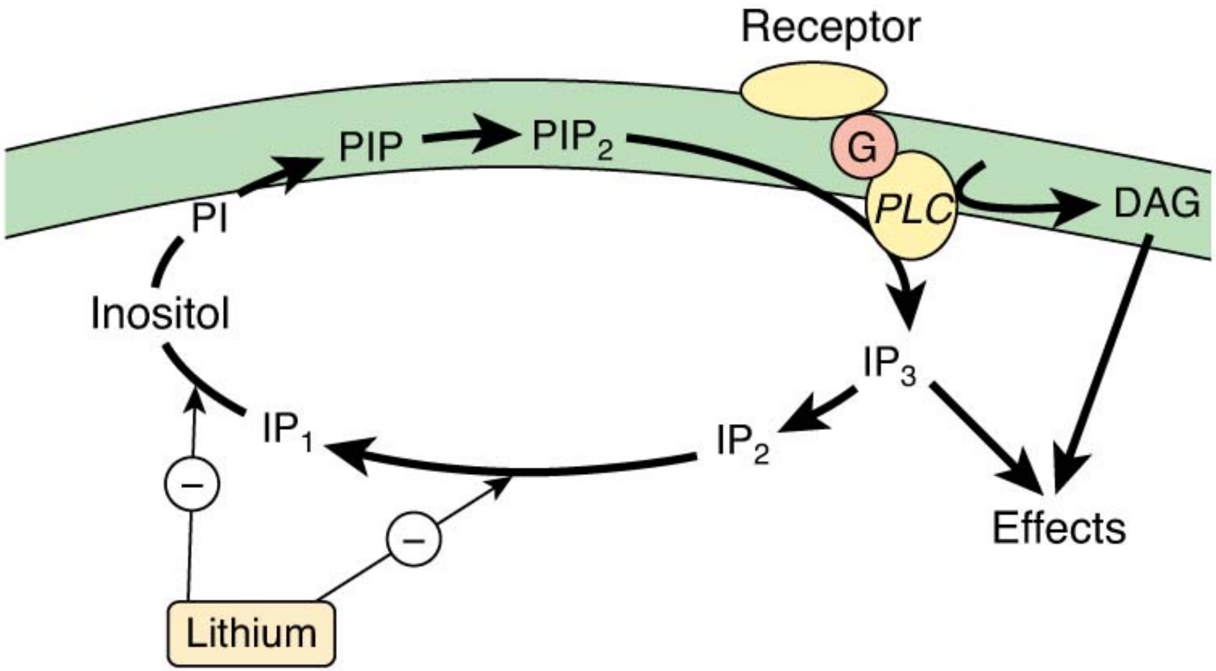

FIGURE 29–4 Effect of lithium on the IP_3 (inositol trisphosphate) and DAG (diacylglycerol) second-messenger system. The schematic diagram shows the synaptic membrane of a neuron. (PIP_2, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PLC, phospholipase-C; G, coupling protein; Effects, activation of protein kinase C, mobilization of intracellular Ca^{2+}, etc.) Lithium, by inhibiting the recycling of inositol substrates, may cause depletion of the second-messenger source PIP_2 and therefore reduce the release of IP_3 and DAG. Lithium may also act by other mechanisms.

※ CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM

- Bipolar Affective Disorder
  (manic-depressive disoder)
  - →Li 可用於bipolar affective disorder非常嚴重的情感性疾病，病人有週期性mania發作，且有一些paranoid schizophrenia (好鬥，幻想)。

1. Manic Phase

→ Bipolar disorder pt's 在躁期可以用Lithium carbonate 治療

→溫和之 mania 可單獨使用 Lithium carbonate 治療之

→嚴重之 manic pt's 可並用antipsychotic drugs.

因 Lithium carbonate 之onset慢

→嚴重之 manic pt's 若症狀緩解後

則停用 antipsychotic drugs

因Li與antipsychotics併用→extrapyramidal syndromes↑

故只單用Lithium carbonate 維持治療

※ *CLINICAL PHARMACOLOGY OF LITHIUM*

*** Bipolar Affective Disorder (manic-depressive disoder)**

2. Depressive Phase

→Manic-depressive disorder

在鬱期可以用Antidepressant drugs治療。

ex.Tricyclic antidressant agents (first choice)

→ Manic episodes (偶發性燥症)

若單獨使用 Lithium carbonate無效時，

可以併用 Carbamazepine (為antiepileptic drugs，具 antidepressants作用)

* Other Applications

1. Recurrent Endogenous Depression (周期性憂鬱症)

→可用Lithium or imipramine 治療

2. Schizoaffective Disorders

→為混合型schizophrenic symptoms 之特徵

→excited phase:

可單用 Antipsychotic drugs 或併用 Lithium 治療

→ depression phase:

可用 Tricyclic antidepressants 治療

* Other Applications

3. Alcoholism

→與bipolar illness有關

→可用Lithium治療，減少喝酒。

4. Treatment-resistent Patient

→Antipsychotic drugs+Lithium or Carbamazepin

5. Aggressive, Violent Behavior in Prisoners

(具攻擊暴力傾向之犯人)

→可用Lithium 治療

Dosage Schedules

1. Li之Therapeutic Index很小

* 需作血中濃度監測

* 通常 0.8~1.0 mEq/L 最安全 (0.5-1 mmol/L)

* 病人年齡、體重及腎功能均應加以考慮。

2. 全部體內水分進入細胞內之起始分布體積 (initial volume of distribution) 如下，某部分進入骨，但不會與 protein binding

women: 0.5-0.6 L/kg body weight

men: 0.55-0.7 L/kg body weight

3. 腎功能正常者

Lithium 每天給予0.5 mEq/kg

一週後Li之血中濃度為0.6~0.9 mEq/L

Dosage Schedules

4. Lithium Carbonate

* 300 mg dose 相當於含Li 8 mEq

* 每天劑量: 600-3600 mg

* majority require 1500-1800 mg/d

5. Acute Manic Patient:

先給600 mg tid，使血中濃度達到0.5~0.9 mEq/L症狀改善，

dose 再降至300 mg tid。

6. 超過 1.5 mEq/L 副作用會產生，

中毒為2 mEq/L (muscle hypertonia，昏迷，死亡)

* Drug Interaction

1. Oral diuretics

→併用 Oral diuretics 會使 Li retention

因 Li 會干擾 Na 在腎小管之再吸收，提高 Na 排出量，造成 Na 排空

⇒ Li 在腎之 excretion ↓

→ ex. furosemide，thiazide 會增加 Li 之保留，使 Li 之毒性增加。

Li劑量必須減少(如與 thiazide, furosemide併用時)

→增加 Li 之排洩，

可以服用 osmotic diuretics，aminophylline (以治療 Li 之中毒)。

2. Newer nonsteroidal anti-inflamatory drugs

(block PG之合成)

→ Li 在腎之 excretion↓

* Drug Interaction

3. Sodium

→服用大量 Sodium，增加 Li 排出，∴減低其作用。

4. Tricyclic antidepressants

→由於 tricyclic antidepressants (有antiAch) 引起尿滯留

而Li引起尿之排泄

二者配合會引起一種特殊之不舒服感覺

5. Li^+ Neuroleptics

→ extrapyramidal syndromes↑

* Adverse Effects & Complications

A. Neurologic and Psychiatric Adverse Effects

→ tremor (可用 Propranolol 治療)

→ Neurologic: choreoathetosis (舞蹈指痙病)

motor hyperactivity

ataxia (運動失調)

dysarthria (口吃，發音不良)

aphasia (失語症)

→ Psychiatric disturbance:

mental confusion

withdrawal or bizarre (怪異) motor movements

※應停止使用 Li，使用 valproic acid

* Adverse Effects & Complications

B. Effects on Thyroid Function

→抑制甲狀腺素的釋放， Thyroid function↓，甲狀腺腫大，

出現 Hypothyroidism 之症狀，故使用鋰鹽前應作甲狀腺功能檢查。

C. Renal Adverse Effects

→Polydipsia (煩渴)，thirsty (渴)，Polyuria （頻尿)

→Nephrogenic diabetes insipidus （腎性尿崩症)

collecting tubule功能喪失，水分無法再吸收，

(Lithium-induced diabetes insipidus)

→可使用amiloride阻斷 (Pot-sparing)治療Li-induced polyuria (多尿)

→長期使用Lithium會引起:

chronic interstitial nephritis (慢性間質性腎炎)

minimal change glomerulopathy (腎小球病變)

D. Cardiac Adverse Effects

→bradycardia-tachycardia (sick sinus) syndrome

·sinus node功能降低

→T-wave flattening (變平)

E. Use During Pregnancy

→懷孕期間腎對 lithium 之清除率會增加

故分娩前後 Lithium 之劑量需監測並調整。

E. Use During Pregnancy

→ New-borns

* Lithium 會借由哺乳由母體中進入幼兒體內(血清之1/3-1/2)

* 症狀:

lethargy (嗜睡)、cyanosis (發紺)、poor suck (吸吮)

Moro reflexes (舊結核菌素皮膚測試引起之蒼白或紅色丘疹)

perhaps hepatomegaly （肝腫大)

→懷孕婦女禁用，會造成新生兒先天性心臟之異常，尤其是 Ebstein's anomaly (Ebstein氏異常；三尖瓣畸形，並伴隨有心房中隔缺陷)。

→美國FDA於2011年公告：懷孕婦女使用抗精神藥，新生兒可能有不正常肌肉活動、顫抖、想睡、嚴重呼吸困難及進食困難之警語。

F. Miscellaneous Adverse Effects

→ transient acneiform eruptions (短暫性痤瘡疹)

→ folliculitis (毛囊炎)

→ leukocytosis (白血球增多)

→ men：性功能障礙

→ 體重增加

* Overdoses

A. Overdose 中毒症狀之特性

* symptoms:

(1) 先有nausea (噁心)，vomiting (嘔吐)，abdominal pain (腹痛)，

profuse diarrhea (大量腹瀉)，ataxia (運動失調)

(2) 再嚴重的 case 有 mental confusion，hyperreflexia (反射過度)，

tremor，convulsion。

B. 治療Li中毒:

用sodium bicarbonate IV. 或peritoneal dialysis,

hemodialysis.

※ *CARBAMAZEPINE (Tegretol)*

→Anticonvulsant

1. 主要用於急性燥症之治療與一般預防性之治療。

◎ alone or combination with Li.

2. Mode of Action:

◎ unclear

◎可能與降低大腦對偶發之情緒擺動(變化)之敏感度有關。

◎亦可能與其anticonvulsant effect有關。

3. Dosage:

◎起始劑量：200mg twice daily (視需要可酌量增加).

◎維持劑量：800-1200 mg/d.

◎血中濃度維持於 3-14 mg/L.

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

→Anticonvulsant

→Treatment bipolar disorder.

1. Valproic acid (sodium valproate：Depakene)

◎ 治療時可單獨使用或併用鋰鹽。

◎可用來預防復發。dosage:100 mg 每天3-4次

◎當Li血中濃度1.4~1.6 mEq/L開始有 motor activity、aphasia (失語症)、mental confusion，social withdrawal，應停止使用Li，開始使用Valproic acid

◎Valproic acid 抗癲癇使用在2歲以下嬰兒容易發生肝臟毒性，一般在使用後的4個月內會發生。

VALPROIC ACID & CLONAZEPAM

2. Clonazepam (Klonopin)

◎ dosage：0.5-20 mg/day

§ other drugs

- **Lamotrigine**

主要用於depression並伴隨有bipolar disorder期之manic phase。